

⑤1

Int. Cl.:

C 07 c

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.: 12 o, 25/03
30 h, 2/10

⑤0
⑤1

Offenlegungsschrift . 1930 473

⑤2
⑤3
⑤4

Aktenzeichen: P 19 30 473.5

Anmeldetag: 14. Juni 1969

Offenlegungstag: 17. Dezember 1970

Ausstellungsriorität: —

⑤5
⑤6
⑤7
⑤8

Unionspriorität

Datum: —

Land: —

Aktenzeichen: —

⑤9
⑥0
⑥1
⑥2
⑥3

Bezeichnung: 22-N-substituierte (20R)-23,24-dinor-cholanderivate

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

⑥4
⑥5
⑥6

Anmelder: Schering Aktiengesellschaft, Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin

Vertreter: —

⑥7

Als Erfinder benannt: Philippson, Dr. Rainer, 4619 Bergkamen;
Kaspar, Dr. Emanuel, 4618 Kamen

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 1930 473

ORIGINAL INSPECTED

• 12.70 009 851/2207

8/100

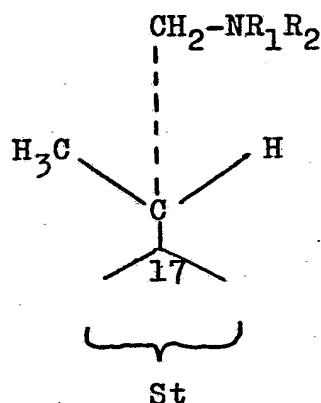
SCHERING AG

Patentabteilung
Dr. Kumm/BL

Berlin, den 13. Juni 1969

22-N-Substituierte (2oR)-23,24-dinorcholanderivate

Die Erfindung betrifft 22-N-substituierte (2oR)-23,24-dinorcholanderivate der allgemeinen Formel



und deren Ammoniumsalze, worin R_1 und/oder R_2 Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische Reste oder gemeinsam Glieder eines gegebenenfalls substituierten und/oder durch ein weiteres Heteroatom unterbrochenen Ringsystems und St einen in üblicher Weise substituierten Steroidrest mit einer Sauerstofffunktion in 3-Stellung

1930473

SCHERING AG

- 2 -

13. Juni 1969

darstellen, und ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man entsprechende $\Delta^{17(20)}$ -
20-Cyansteroide mit komplexen Metallhydriden, vorzugsweise
Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel reduziert
und gewünschtenfalls das erhaltenen 22-Aminosteroid in an sich
bekannter Weise mono- oder dialkyliert und gewünschtenfalls die
22-Aminoverbindungen mit einer Säure in die entsprechenden
Ammoniumsalze überführt.

Als bevorzugte Substituenten am Steroidgerüst, das gesättigt
oder ungesättigt sein kann, kommen beispielsweise infrage
Alkylgruppen in 1-, 2-, 4-, 6-, 7-, 16- oder 18-Stellung,
Alkylengruppen in 1,2-, 6,7- oder 15,16-Stellung und Halogen-
atome in 1-, 2-, 4-, 6-, 9-, 11- und 16-Stellung.

Die Sauerstofffunktion in der 3-Stellung kann in Form einer
freien oder funktionell abgewandelten 3-Oxo- oder 3-Hydroxy-
gruppe vorliegen. Darüber hinaus können freie oder funktionell
abgewandelte Hydroxygruppen am Steroid auch in 1-, 11- und
16-Stellung vorhanden sein.

Die Hydroxygruppen können veräthert oder mit einer in der

- 3 -

009851/2207

SCHERING AG

- 3 -

13. Juni 1969

Steroidchemie gebräuchlichen Säure verestert sein. Bevorzugte Säuren sind solche mit bis zu 15 Kohlenstoffatomen, insbesondere niedere und mittlere aliphatische Carbonsäuren. Weiterhin können die Säuren auch ungesättigt, verzweigt oder mehrbasisch sein und Hydroxygruppen, Aminogruppen oder Halogenatome enthalten. Geeignet sind auch cycloaliphatische, aromatische, gemischt aromatisch-aliphatische oder heterocyclische Säuren, die gleichfalls in üblicher Weise substituiert sein können. Als bevorzugte Säuren zur Veresterung seien beispielsweise genannt: Essigsäure, Propionsäure, Capronsäure, Önanthsäure, Undecylsäure, Ölsäure, Trimethylessigsäure, Halogenessigsäure, Cyclopentylpropionsäure, Phenylpropionsäure, Phenylessigsäure, Phenoxyessigsäure, Dialkylaminoessigsäure, Piperidinoessigsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure u.a.

Weiterhin kann sich eine freie oder funktionell abgewandelte Oxogruppe in 11-Stellung befinden. Als funktionell abgewandelte Oxogruppen in 3- oder 11-Stellung seien beispielsweise die entsprechenden Ketale genannt. Wird während der erfindungsmäßigen Reaktion eine Oxogruppe zu einer Hydroxygruppe reduziert, so kann sie in an sich bekannter Weise wieder zu einer Oxogruppe reoxydiert werden.

- 4 -

BAD ORIGINAL

009851/2207

SCHERING AG

- 4 -

13. Juni 1969.

Als bevorzugt geeignete Reste für den Aryl- und Aralkylrest seien beispielsweise der Phenyl-, Benzyl- oder Phenäthylrest genannt.

Als heterocyclische Reste kommen beispielsweise infrage der Thiazolyl-, Pyrimidyl-, Pyridinyl-, Pyranyl-, Furanyl-, Thiophenyl- und 1,3,4-Thiadiazolyl-Rest.

Für den Fall, daß R_1 und R_2 Glieder eines heterocyclischen Ringsystems, das gegebenenfalls substituiert und/oder durch ein weiteres Heteroatom unterbrochen sein kann, seien folgende bevorzugte Reste beispielsweise genannt: der Piperidino-, Pyrrolidino-, Morpholino-, Piperazino-, Thiomorpholino-, Imidazolino-Rest u.ä.

Die Reste R_1 und R_2 können darüber hinaus in üblicher Weise substituiert sein. Als Substituenten kommen insbesondere Alkoxy-, Hydroxy-, Acyloxy-, Nitro-, Keto-, freie oder veresterte Carboxy-, freie oder substituierte Amino-Gruppen und Halogenatome infrage.

Außerdem wurde gefunden, daß bei der Reduktion von $\Delta^{17(20)}$ -20-Cyansteroiden mit komplexen Metallhydriden, wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel 22-Amino-23,24-dinorcholanderivate entstehen, die am Kohlenstoffatom C-20 überraschenderweise die (2oR)-Konfiguration aufweisen.

Als gegen komplexe Metallhydride inerte Lösungsmittel kommen infrage Äther, wie z.B. Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, gesättigte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Cyclohexan, und ungesättigte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Toluol.

Dieser Reaktionsablauf war nicht vorhersehbar, da bekannt ist, daß beim Abbau von in der Natur vorkommenden Steroiden, wie z.B. bei den Sterinen Stigmasterin und Ergosterin, Steroide entstehen, die am Kohlenstoffatom C-20 die (2oS)-Konfiguration aufweisen.

SCHERING AG

- 6 -

13. Juni 1969

Die Reduktion nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt im Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise in der Siedehitze.

Die 22-Amino-(20R)-23,24-dinorcholan- bzw. deren N-Alkyl-derivate können gewünschtenfalls in an sich bekannter Weise mit einer beliebigen Säure in die entsprechenden Ammoniumsalze überführt werden.

Zur Salzbildung sind anorganische und organische Säuren geeignet. Beispielsweise seien genannt: Salzsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Capronsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Benzoesäure und Gluconsäure, Heptagluconsäure, D-Glucuronsäure, Galacturonsäure, Pelargonsäure und Milchsäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle chemotherapeutische Eigenschaften in ihrer Wirksamkeit gegen Bakterien, Pilze und Trichomonaden. Insbesondere zeigen sie eine gute Wirkung gegen pathogene Hefen und Dermatophyten, wie z.B. *Candida albicans*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton*

- 7 -

mentagrophytes, *Epidermophyton floccosum* und gegen Trichomonaden, wie z.B. *Trichomonas vaginalis*. Beispielsweise ist die in-vitro-Wirksamkeit gegen *Trichophyton mentagrophytes*, die im bekannten Röhrchenverdünnungstest mit (2 α R)-(3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-yl)-piperidiniumchlorid im Vergleich zum bekannten Griseofulvin ermittelt wurde, doppelt so groß.

Als bevorzugte Ausgangstoffe zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen dienen solche Steroide, die am Kohlenstoffatom C-5 gesättigt oder ungesättigt sind.

Die Herstellung der noch nicht bekannten Ausgangstoffe erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise stellt man aus einem 2 α -Ketosteroid mit Acetoncyanhydrid das entsprechende 2 α -Hydroxy-2 α -cyansteroïd her, das man durch Wasserabspaltung, beispielsweise mit Phosphoroxychlorid in Pyridin, in die $\Delta^{17}(2\alpha)$ -2 α -Cyanverbindung überführt.

Beispiel 1

a) 60 g 3 β -Acetoxy-5-pregn-20-on werden in 120 ml Acetoncyanhydrin unter Rühren und Erwärmen auf 60°C gelöst, dann werden 2,4 ml 10%ige wäßrige Kaliumcyanidlösung zugegeben

1930473

SCHERING AG

- 8 -

13. Juni 1969

und 2 Stunden gerührt, wobei man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen läßt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Äther gewaschen und getrocknet. Es werden 60,3 g 2o-Cyanhydrin erhalten, die man in 300 ml Pyridin löst, mit 30 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen läßt. Danach röhrt man das Reaktionsgemisch in Eiswasser ein, säuert mit Salzsäure an, saugt ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet. Es werden nach Umkristallisation aus Isopropanol 39,4 g 3ß-Acetoxy-2o-cyan-5,17(2o)-pregnadien vom Schmelzpunkt 168-170°C erhalten.

UV: $\epsilon_{222} = 13\,600$.

10 g 3ß-Acetoxy-2o-cyan-5,17(2o)-pregnadien werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von 4 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 16 Stunden am Rückfluß erhitzt und danach auf 0°C abgekühlt. Zur Zersetzung des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids wird erst Essigester und dann Wasser zugetropft. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Methylenechlorid gewaschen. Das Filtrat wird mit Methylenechlorid ausgeschüttelt und die Methylenchloridlösungen werden vereinigt, mit Wasser ge-

- 9 -

009851/2207

waschen, getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Chloroform/Methanol 95:5 mit NH₃ gesättigt) und Umkristallisation aus Acetessigester gereinigt. Es werden 4,5 g (2oR)-3β-Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-amin vom Schmelzpunkt 222-224°C erhalten.

Beispiel 2

Aus 2 g (2o R)-3β-Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-amin werden durch Auflösen in Tetrahydrofuran und Zugabe von Eisessig in Äther 2 g (2oR)-(3β-Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-yl)-ammoniumacetat vom Schmelzpunkt 207-209°C (Zersetzung) erhalten.

Beispiel 3

Aus 1g (2oR)-3β-Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-amin wird durch Auflösen in Tetrahydrofuran und Zugabe von Chlorwasserstoff in Äther 1 g (2oR)-(3β-Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-yl)-ammoniumchlorid vom Schmelzpunkt 313-315°C (Zersetzung) erhalten.

Beispiel 4

0,5 g (2oR)-3β-Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-amin

SCHERING AG

- 10 -

13. Juni 1969

werden in 50 ml n-Butanol gelöst, mit 0,4 g 1,5-Dibrompentan und 0,35 g Soda versetzt und 16 Stunden unter Röhren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Äthanol nachgewaschen, zur Trockne eingeengt und aus Aceton umkristallisiert. Es werden 0,3 g (2oR)-22-Piperidino-3β-hydroxy-23,24-dinor-5-cholen vom Schmelzpunkt 189-190°C erhalten.

Beispiel 5

Aus 0,25 g (2oR)-22-Piperidino-3β-hydroxy-23,24-dinor-5-cholen werden analog Beispiel 3 0,25 g (2oR)-(3β-Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-yl)-piperidiniumchlorid vom Schmelzpunkt > 330°C (Zersetzung) erhalten.

Beispiel 6

Analog Beispiel 1 a) wird aus 3β-Acetoxy-5α-pregnan-20-on über das 2o-Cyanhydrin 3β-Acetoxy-2o-cyan-5α-pregn-17(2o)-en vom Schmelzpunkt 167-169°C hergestellt.

UV: $\epsilon_{222} = 13\,600$.

7 g 3β-Acetoxy-2o-cyan-5α-pregn-17(2o)-en werden analog Beispiel 1 b) mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-

- 11 -

009851/2207

ORIGINAL INSPECTED

furan reduziert und aufgearbeitet. Es werden 3,5 g (2oR)-3B-Hydroxy-23,24-dinor-5a-cholan-22-amin erhalten.

Beispiel 7

Aus 1 g (2oR)-3B-Hydroxy-23,24-dinor-5a-cholan-22-amin wird analog Beispiel 2 1 g (2oR)-(3B-Hydroxy-23,24-dinor-5a-cholan-22-yl)-ammonium-acetat, das sich oberhalb von 203°C zersetzt, erhalten.

Beispiel 8

Aus 1 g (2oR)-3B-Hydroxy-23,24-dinor-5a-cholan-22-amin wird analog Beispiel 3 1 g (2oR)-(3B-Hydroxy-23,24-dinor-5a-cholan-22-yl)-ammoniumchlorid, das sich oberhalb von 300°C zersetzt, erhalten.

SCHERING AG

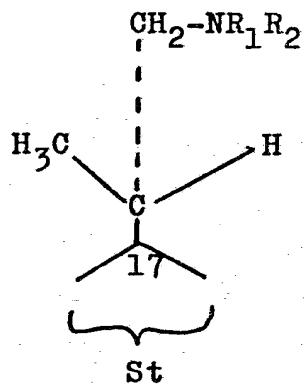
- 12 -

Patentabteilung
Dr. Kumm/BL

Berlin, den 13. Juni 1969

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 22-N-Substituierte (2oR)-23,24-dinorcholanderivate
der allgemeinen Formel



und deren Ammoniumsalze, worin R₁ und/oder R₂ Wasserstoff, gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, heterocyclische Reste oder gemeinsam Glieder eines gegebenenfalls substituierten und/oder durch ein weiteres Heteroatom unterbrochenen Ringsystems und St einen in üblicher Weise substituierten Steroidrest mit einer Sauerstofffunktion in 3-Stellung darstellen.

- 2 -

009851/2207

1930473

SCHERING AG

- 2 - 13

13. Juni 1969

2. (2oR)-3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-amin.
3. (2oR)-(3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-yl)-ammonium-acetat.
4. (2oR)-(3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-yl)-ammonium-chlorid.
5. (2oR)-22-Piperidino-3 β -hydroxy-23,24-dinor-5-cholen.
6. (2oR)-(3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5-cholen-22-yl)-piperidiniumchlorid.
7. (2oR)-3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5 α -cholan-22-amin.
8. (2oR)-(3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5 α -cholan-22-yl)-ammonium-acetat.
9. (2oR)-(3 β -Hydroxy-23,24-dinor-5 α -cholan-22-yl)-ammonium-chlorid.

- 3 -

ORIGINAL INSPECTED

009851/2207

1930473

SCHERING AG

- 2 - 14

13. Juni 1969

10. Gegen Mikroorganismen wirksame Arzneimittel auf Basis der Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 9.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 dargestellten allgemeinen Formel, worin R_1 , R_2 und St die dort angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man entsprechende $\Delta^{17(20)}$ -20-Cyansteroide mit komplexen Metallhydriden, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel reduziert und gewünschtenfalls das erhaltenen 22-Aminosteroid in an sich bekannter Weise mono- oder dialkyliert und gewünschtenfalls die 22-Aminoverbindungen mit einer Säure in die entsprechenden Ammoniumsalze überführt.

009851/2207

ORIGINAL INSPECTED